

## 特集 ■ 酸塩基平衡, 電解質異常に挑む

## Part 2 酸塩基平衡異常の原因診断を極める

## 代謝性アシドーシスの存在がわかった。では、その原因は？

## AG開大性代謝性アシドーシス

富永 聡 TOMINAGA, Satoshi  
藤田医科大学病院 救急総合内科  
植西 憲達 UENISHI, Norimichi  
藤田医科大学病院 救急総合内科

はじめに  $\Delta 60\% + \Delta 20\%$   $\Delta 120\%$   
アニオンギャップ anion gap (AG) 開大型アシドーシスは、酸塩基平衡異常のなかで出会う頻度が非常に高い。  
本稿では、AG 開大型代謝性アシドーシスの原因診断や血液ガス分析の解釈の際に用いられる  $\Delta AG / \Delta HCO_3^-$  について解説する。

キーワード  
アニオンギャップ (AG)  
GOLD MARK  
AG 非開大型アシドーシス (NAGMA)  
 $\Delta AG / \Delta HCO_3^-$

## 症例 12a ロタンB

70代の男性。膀胱癌多発転移があり通院中であつた。全身の痛みに対しオピオイドとアセトアミノフェンを内服している。搬送の数日前から食思不振があり、受診当日に意識障害が出現したため救急搬送された。薬物加療内服や有毒アルコール摂取は本人が否定し、腸管の手術既往はなく直近での抗菌薬曝露もない。

BP 110/62mmHg, HR 90/min, 呼吸回数 30回/min, 意識レベルは Glasgow Coma Scale E2V4M4で、身体診察上は循環不全の徴候なし。

血液検査ではCr 1.2mg/dLとやや高値であるが、外来通院中からは上昇なくアルブミンは3.8g/dLと基準値内であり、尿試験紙法ではケトン陰性であった。

血液ガス分析: pH 7.105,  $HCO_3^-$  4.5mmol/L, Na 140mmol/L, Cl 107mmol/L, Lactate 12.0mmol/L, PaO<sub>2</sub> 98.7mmHg, PaCO<sub>2</sub> 14.8mmHg

この患者の酸塩基平衡異常の原因は、何か考えられるだろうか？

## アニオンギャップ(AG)とは？

まずAGとは何かを知っておく必要がある。

ヒトの血液中には、さまざまな陽イオン (cation)、陰イオン (anion) が存在する。血液は電気的な中性に維持されるため、陽イオンと陰イオンの総量は等しい。したがって、陽イオンで最も多いNa<sup>+</sup>と、陰イオンでも多いCl<sup>-</sup>,  $HCO_3^-$ の差であるAGの計算式は、

$$Na^+ + Na^+ \text{以外の陽イオン} = Cl^- + HCO_3^- + Cl^-, HCO_3^- \text{以外の陰イオン}$$

と表すことができる。

$$Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-) = (Cl^-, HCO_3^- \text{以外の陰イオン}) - (Na^+ \text{以外の陽イオン})$$



表1 アニオンギャップ (AG) に影響を与えるもの

AG 低値の原因	AG 高値の原因
Cl <sup>-</sup> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 以外の陰イオンの減少	Cl <sup>-</sup> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 以外の陰イオンの増加
低アルブミン血症	高アルブミン血症 (血液濃縮など) 乳酸 ケトン (ケトアシドーシス) 硫酸イオン (腎不全) その他本稿に記載している AGMA の原因
Na <sup>+</sup> 以外の陽イオンの増加	Na <sup>+</sup> 以外の陽イオンの減少
高カリウム血症 高カルシウム血症 高マグネシウム血症 ポリミキシン B γグロブリン増加 (多発性骨髄腫など) リチウム中毒	低カリウム血症 低カルシウム血症 低マグネシウム血症
偽性低ナトリウム血症	偽性低重炭酸血症
高トリグリセリド血症 高コレステロール血症 高血糖 高タンパク血症	高トリグリセリド血症
偽性高重炭酸血症	
モノクローナル蛋白	
偽性高クロール血症	
脂質異常症 ブロム中毒 サリチル酸中毒 チオ硫酸塩 ヨウ素	

文献 1 を参考に作成

と式変形すると、最初の式は我々が知る AG の計算式になる。Na<sup>+</sup> や Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 以外のイオンには、測定が困難なイオンが含まれる。すなわち、AG とは測定困難な陽イオン、陰イオンの差を推定するための考え方である。

この Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 以外の陰イオンと Na<sup>+</sup> 以外の陽イオンの差は 10 ~ 12mEq/L が正常範囲である。ただし、測定方法が多様で正常値に幅があり、患者ごとのベースラインも異なるため、あくまで目安とする。

### 新規の不揮発性の酸が追加されるとどうなるか？

血液に乳酸やケトン、硫酸のような新規の不揮発性の酸 (HA) が追加されるとどうなるか。HA が完全に電離すると HA = H<sup>+</sup> + A<sup>-</sup> となる。そして、電離した H<sup>+</sup> は HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> に中

和されるため、H<sup>+</sup> は (ほぼ) 消失し、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> は減少する。

$$AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$$

つまり、AG は開大し、よって、

$$AG = (Cl^-, HCO_3^- \text{ 以外の陰イオン}) - (Na^+ \text{ 以外の陽イオン})$$

も開大する。これは、Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 以外の陰イオンとして A<sup>-</sup> が増えていることを反映しているとも解釈できる。

これが、AG が開大している場合に、新規の不揮発性の酸が増加していることを疑う理由である。

### AG に影響を与えるもの

体内に存在するイオンには以下がある。  
陽イオン: Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, グロブリン  
陰イオン: Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, アルブミン, 有機酸 (乳酸やケトン酸など)

上記の式より、Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 以外のイオンによっても AG は影響を受ける。

・ Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 以外の陰イオン減少, Na<sup>+</sup> 以外の陽イオン増加 ⇒ AG 減少

・ Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 以外の陰イオン増加, Na<sup>+</sup> 以外の陽イオン減少 ⇒ AG 開大

例を挙げると、アルブミンは血液中の陰イオンのなかで Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> に次いで多いため、低アルブミン血症時に AG のアルブミン補正を行う。その他のイオンの異常がある場合も、少なからず AG に影響を与えることは注意すべきであろう。

AG は Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> から計算されるため、それらに測定エラーをきたす状態 (疾患) も影響を与える。例えば、モノクローナル蛋白は検査アッセイに影響を与え、偽性高重炭酸血症をきたすことがある<sup>2)</sup>。検査結果に干渉し、測定エラーをきたすものを「偽性」として表 1 に挙げる。

(X上) 44 ↑ 63 ↓

表 2 AGMA をきたす疾患の語呂合わせ

G	Glycols (グリコール)
O	5-Oxoprolin (5-オキソプロリン)
L	L-lactic acidosis (L-乳酸アシドーシス)
D	D-lactic acidosis (D-乳酸アシドーシス)
M	Methanol (メタノール)
A	Aspirin (アスピリン)
R	Renal failure (腎不全)
K	Ketoacidosis (ケトアシドーシス)

### AG 開大型アシドーシス

前述のとおり AG の開大は、Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 以外の陰イオンの増加か、Na<sup>+</sup> 以外の陽イオンの減少を示している。Na<sup>+</sup> 以外の陽イオンには K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, グロブリンがあるが、これらは血漿中の総イオンに占める割合は小さいため、著明な異常値でないかぎり AG に与える影響は大きくない。そのため AG が開大していれば、まずは Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 以外の陰イオンの増加が考えられる。

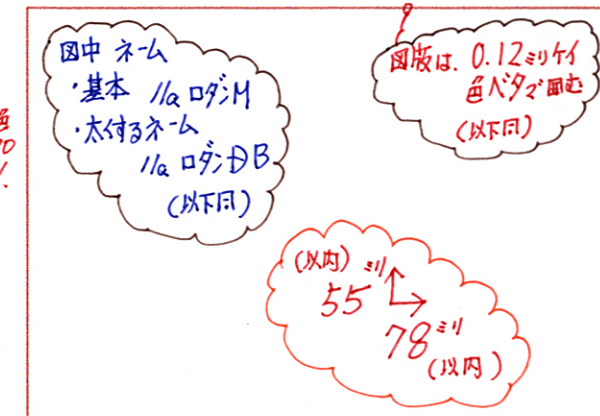
AG 開大型代謝性アシドーシス anion gap metabolic acidosis (AGMA) をきたす疾患の頭文字を並べた「GOLD MARK」<sup>3)</sup> (表 2)、それぞれ診断のポイントを解説する。また AG 非開大型アシドーシス non anion gap metabolic acidosis (NAGMA) についても一部触れる。

#### Glycols, Methanol (グリコール, メタノール)

有毒アルコールの誤飲や自殺企図で摂取することで起こる。有毒アルコールとしてエチレングリコール、ジエチレングリコール、メタノール、イソプロパノール、プロピレングリコールなどがある。これらを摂取しイソプロパノールはそれ自体に中毒作用があり、ほかは代謝されることで不揮発酸となり、中毒作用が出現する<sup>4)</sup>。

病歴聴取が重要であることは言うまでもないが、しばしば患者は有毒アルコールを摂取

代謝性アシドーシスの存在がわかった。では、その原因は？



したことを隠すため、疑わしい場合には血漿浸透圧ギャップ osmolal gap (OG) を確認し、拡大があれば疑いが強くなる。

$$OG (mOsm/kg H_2O) = \text{実測血漿浸透圧} - \text{計算上の血漿浸透圧}^{\dagger}$$
$$\dagger \text{血漿浸透圧} = (Na (mEq/L) \times 2 + BUN (mg/dL) / 2.8 + \text{血糖値} (mg/dL) / 18)$$

通常、OG は 10 未満であるが、有毒アルコールは血液中で浸透圧物質となるため、実測血漿浸透圧が高くなり OG が高値となる。

#### OG の注意すべきポイント

OG を使用する際の注意すべきポイントが 2 つある。

1 つ目は、有毒アルコールが代謝されて AGMA をきたすため、摂取の初期には AGMA が顕在化しにくく、逆に摂取後かなり時間が経過している場合には AGMA はみられるが浸透圧ギャップが正常化している可能性がある (図 1)。OG を計算するのであれば、来院して最初に採取した血液検体で実測浸透圧を測定すべきである。

2 つ目は、ケトアシドーシス<sup>5,6)</sup> や乳酸アシドーシス<sup>6)</sup>、腎不全<sup>7)</sup> でも浸透圧ギャップ高値となることが報告されているため、ほかの AGMA をきたす疾患が並存している場合は、解釈に難渋する可能性がある。

さらにはエチレングリコール中毒では、代謝産物であるグリコール酸が乳酸測定法に干渉するため、乳酸値は偽性高値になることがある<sup>8)</sup> のも注意すべきである。



54> ■ 図2 γ-グルタミン酸サイクルとアセトアミノフェン代謝  
NAPQI: N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミン, AA: アミノ酸  
(文献9を参考に作成)

(以内) 31  
75%  
178%

### 5-Oxoproline (5-オキソプロリン, 別名ピログルタミン酸)

ピログルタミン酸アシドーシスは、アセトアミノフェンを長期間内服している患者でまれに起こる。

アセトアミノフェンはチトクローム P450 (CYP450) で代謝され、有毒物質 [N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミン (NAPQI)] となるが、肝臓でグルタチオン抱合を受けて解毒され胆汁へ排泄される。アセトアミノフェンの内服が長期に及ぶとグルタチオンが減少し、γ-グルタミル回路のネガティブフィードバックが抑制されγ-グルタミルシスチン産生が亢進し、γ-グルタミルシクロトランスフェラーゼにより5-オキソプロリンとなる<sup>9)</sup>(図2)。

また5-オキソプロリンは、5-オキソプロリナーゼによりグルタミン酸に変換される。5-オキソプロリナーゼは、flucloxacillin<sup>10)</sup> やピガバトリン<sup>11)</sup> などの一部の薬物により阻害されるため、これらの薬物使用者でもピログルタミン酸アシドーシスを発症することがある。

危険因子は女性 (症例報告の7割が女性)、低栄養、腎不全、敗血症などがある<sup>12)</sup>。

血中5-オキソプロリンの測定は、コマーシャルベースでは困難であるため、アセトアミノフェンを長期間内服している患者で、ほ

かの原因では説明のつかない AGMA がみられる場合に、ピログルタミン酸アシドーシスを疑うことになる。

### L-lactic acidosis (L-乳酸アシドーシス)

解糖系でピルビン酸が産生され、酸素が十分にある場合はミトコンドリアで (クエン酸回路と電子伝達系を経て) 水と二酸化炭素に代謝される。逆に酸素が不足している場合は、乳酸に変化される。乳酸アシドーシスは、このピルビン酸の代謝経路に問題があるときに起こる。

● 診断のポイント 85%  
乳酸には2つの異性体があり、L-乳酸とD-乳酸である。

通常、L-乳酸は一般的な血液ガス分析で測定されるため診断は比較的容易である。しかし、前述の偽性乳酸高値を含め、なぜ乳酸アシドーシスをきたしているのかを評価することが重要である。

L-乳酸アシドーシスは、組織低酸素によるA型と、それによらないB型に分類される。乳酸アシドーシスと診断した際には、まずA型かどうかを考え、A型では説明のつかない場合にB型と判断し、原因について考えるといふ。

乳酸上昇のメカニズム (図3)<sup>13)</sup> として、

54> ■ 図3 乳酸上昇のメカニズム  
(文献13から許可を得て転載)

経路1: 電子伝達系への酸素供給不足。低酸素や低灌流。  
経路2: クリアランス低下。主に肝・腎機能障害。  
経路3: 解糖系の亢進。β<sub>2</sub>受容体刺激、敗血症、交感神経刺激薬など。  
経路4: PDH機能不全。脂肪酸分解で生成された遊離脂肪酸はPDHを抑制する。褐色細胞腫、β<sub>2</sub>受容体刺激。  
経路5: NADH/NAD比増加。アルコール分解によりNADHは増加する。  
経路6: PDHの補酵素であるビタミンB<sub>1</sub>不足。  
経路7: 電子伝達系の障害。メトホルミンは複合体Iを、シアンは複合体IVを、プロピオフェールは複合体IIIを障害する。敗血症でも複合体Iの障害が報告されている。  
PDH: ピルビン酸脱水素酵素, ADH: アルコール脱水素酵素

流用です!!

20> A型はショックや低酸素血症のほか、組織の酸素消費亢進による相対的な組織低酸素 (セロトニン症候群など) が鑑別として挙げられる。B型は、乳酸の代謝経路障害を引き起こすメトホルミンやビタミンB<sub>1</sub>欠乏など、有毒アルコール摂取などが鑑別として挙がる。

### D-lactic acidosis (D-乳酸アシドーシス)

D-乳酸は、細菌の代謝活動によって産生される。通常、ヒトが摂取した炭水化物 (ブドウ糖) は上部小腸で吸収され、細菌叢の大部分が存在する大腸には到達しないため、D-乳酸は産生されない。しかし、消化管切除後の短腸症候群や腸管運動低下、腸内細菌叢変化 (抗菌薬、制酸薬)、難消化炭水化物の摂取 (セルロースやフルクトースなど) といった特定の条件下ではD-乳酸アシドーシスが起こることがある<sup>14)</sup>。

消化管で発酵が起こり、D-乳酸のほかに酪酸、酢酸、プロピオン酸などの有機酸が産

生される。ヒトにはD-乳酸デヒドロゲナーゼがなく、D-2ヒドロキシ酸デヒドロゲナーゼにより代謝されるが非常に遅い。大量にD-乳酸が産生されると代謝が追いつかず、AGMAの原因となる。

D-乳酸は、血液のpHにかかわらず直接的な神経毒性作用があり、意識障害やめまいなどの中枢神経症状を発症させる。また、消化器疾患が背景にある特性上、腹痛や下痢も伴うこともある<sup>15)</sup>。

● 診断のポイント 50%  
一般的な測定検査はL-乳酸に特異的な検査であるため、D-乳酸を直接測定するのはコマーシャルベースでは困難である。D-乳酸アシドーシスの確定診断は難しく、前述のリスクがあり、その他のAGMAの原因が否定的な場合に診断する必要がある。

L-乳酸アシドーシスと異なる点として、D-乳酸は尿細管で再吸収されないため、



AGMA + NAGMA のパターンを呈することがある (後述)。

### Aspirin (アスピリン)

アスピリン中毒 (サリチル酸中毒) は、クエン酸回路のデヒドロゲナーゼを阻害することで解糖系を加速させ乳酸産生が亢進する。また脂肪分解と肝臓でのケトン産生も刺激するため、ケトアシドーシスをきたす。サリチル酸自体も血液中では陰イオンとなるが、たいはいはサリチル酸による AG への関与は 5mmol/L 未満であり<sup>16)</sup>、乳酸アシドーシス + ケトアシドーシス +  $\alpha$  というかたちで AGMA となる。

サリチル酸中毒は症状が多彩で、耳鳴やめまい、嘔気・嘔吐、発熱、腹痛、下痢、意識障害などをきたす。直接的に呼吸中枢を刺激するため過換気をきたし、呼吸性アルカローシスも合併し、混合性の酸塩基平衡異常となる。

呼吸性アルカローシスの代償や尿中に有機酸を排泄する影響で、20%が NAGMA も合併する<sup>17)</sup>。

サリチル酸の血中濃度が 5.8mmol/L (80mg/dL) を超えると、症状や腎障害などと併せて総合的判断で血液透析による除去を考慮する<sup>18)</sup>。しかし本邦では、血中サリチル酸の濃度測定は多くの医療機関では外注検査になる。加えて、乳酸アシドーシスやケトアシドーシスをきたすため血液ガス分析の結果からサリチル酸の血中濃度を推定するのは難しいため、治療方針の決定に関与することは少ない。

### Renal failure (腎不全)

腎不全による代謝性アシドーシスは、 $\text{PO}_4^{2-}$  や  $\text{SO}_4^{2-}$  などの非有機酸や有機酸蓄積による AGMA のほか、近位尿細管で  $\text{NH}_4^+$  を適切に産生できない尿細管性アシドーシスによる NAGMA の場合がある。

慢性腎臓病 chronic kidney disease (CKD)\*1 においては、ステージ 3 で 2.3 ~ 13% が、

ステージ 4 で 19 ~ 37% が腎不全による代謝性アシドーシスがみられるとされる<sup>20, 21)</sup>。

腎不全による代謝性アシドーシスは、急性 / 慢性、その他の疾患の合併、個人差が大きい。腎障害の程度と AGMA の程度を関連させるのは難しい。

### Ketoacidosis (ケトアシドーシス)

ケトアシドーシスは L-乳酸アシドーシスと同じく、出会う頻度の高い酸塩基平衡異常である。

体内で産生されるケトンは、アセトン、アセト酢酸、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の 3 種類がある。アセトンは呼吸中へ排泄されるため、ケトアシドーシスの原因になるのは後者 2 つである。脂肪分解によりケトンが産生されるため、糖が有効利用できない状況 (インスリン分泌低下、糖貯蔵の枯渇) や脂肪分解促進 (カテコールアミン、グルカゴン、コルチゾル、甲状腺ホルモン増加、カフェインなどのカテコールアミン増強作用) などの状況下でケトアシドーシスが起る。

### 診断の注意すべきポイント

診断における注意すべきポイントは、尿試験紙法ではアセト酢酸を、point-of-care testing (POCT) では  $\beta$ -ヒドロキシ酪酸を測定していることである。糖尿病性ケトアシドーシスやアルコール性ケトアシドーシスでは蓄積するケトンは主に  $\beta$ -ヒドロキシ酪酸であり、尿ケトンは陰性となることがある\*2。

ケトアシドーシスは頻度が高いこともあり、血液ガス分析で AGMA があり、乳酸アシドーシスでは説明のつかない AGMA である場合は POCT でのケトン測定を考慮する。

### 混合性の酸塩基平衡異常の診断

AGMA と診断した際は、NAGMA や代謝性アルカローシスなどの混合性の酸塩基平衡異

常があるか推定するために  $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  を評価する。

AG の基準値を 10 ~ 12mmol/L とし、患者の AG から変化量である  $\Delta \text{AG}$  を求め、 $\text{HCO}_3^-$  の基準値を 24mmol/L とし、変化量である  $\Delta \text{HCO}_3^-$  を求める。

前述したが、新規の酸 (HA) が追加された際には、完全に電離すると  $\text{HA} \Rightarrow \text{H}^+ + \text{A}^-$  となり、 $\text{H}^+$  は  $\text{HCO}_3^-$  に中和されるため、増加する  $\text{A}^-$  (AG) と減少する  $\text{HCO}_3^-$  は同量である。

$\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  の原則的な解釈は、以下のとおりである。

- ・AGMA では  $\Delta \text{AG}$  と  $\Delta \text{HCO}_3^-$  は同じなので、 $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  は 1.0 である。
- ・NAGMA では  $\Delta \text{AG}$  は 0 であるため  $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  も 0 であり、AGMA に NAGMA が混在する場合は 1 未満である。
- ・代謝性アルカローシスが併存する場合は  $\text{HCO}_3^-$  が上昇し、 $\Delta \text{HCO}_3^-$  は AGMA 単独のときより低くなるため、 $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  は 1.0 以上である。

実臨床では、 $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  が 0.8 ~ 1.2 であれば AGMA 単独と解釈し、範囲外であれば混合性の酸塩基平衡異常が示唆される<sup>23)</sup>。

### $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$ の基準値

しかしこの  $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  の基準値には、議論の余地がある。

基準値について文献を辿ると、1982 年の Adrogue らの研究<sup>24)</sup> がもとになっている。糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) 患者 150 例において、来院時点の血液検査で  $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  0.8 を境に高クロール性アシドーシスの患者と AGMA の患者に分けられたことから、 $1 \pm 0.2$  という基準値が広まったと思われる。しかし DKA 患者において  $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  の基準値を 0.8 ~ 1.2 とすると、純粋な AGMA のみの患者の 56% が、AGMA + NAGMA と診断されてしまう過剰診断について言及し、 $\Delta \text{AG}$  と  $\Delta \text{HCO}_3^-$  の差が 8mEq/L

以上をカットオフにすることで過剰診断が減少するという報告<sup>25)</sup> もある。

そのため  $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  の基準値について定まったものではなく、判断材料の 1 つであることを念頭におく必要がある。

### AGMA の原因によって $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$ は影響される

L-乳酸アシドーシスは AGMA であるので、ほかの酸塩基平衡異常がなければ  $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  は 1 のはずである。しかし、L-乳酸アシドーシスにおいて、しばしば  $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  が 1 よりも大きくなることが経験される。この理由は、乳酸イオンは細胞外液中にとどまりやすい一方で、プロトンは細胞内や骨に分布し緩衝されるためである。時間経過でプロトンが細胞外液以外に分布し、 $\text{HCO}_3^-$  に中和されるはずだったプロトンが減少するため、 $\Delta \text{HCO}_3^-$  が小さくなり  $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  が 1 よりも大きくなる。L-乳酸アシドーシスにおいて  $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  は平均 1.86 まで上昇するという報告<sup>26)</sup> もある。

また乳酸値 5.0 ~ 9.9mmol/L であった L-乳酸アシドーシス患者の 50% が、AG 16mmol/L 未満であったとする報告<sup>27)</sup> もあり、AG が正常でも乳酸アシドーシスは否定できない。

上記より、乳酸アシドーシスでは必ずしも AG が上昇しないため、AG 上昇がある場合は、乳酸アシドーシス以外の AGMA の原因がないか考えることが重要である。また乳酸アシドーシスでは  $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  は 1 より大きくなることもしばしば経験されるため、 $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  の解釈は難しくなる。

### ほかの AGMA の原因ではどうか

NAGMA の代表疾患であるトルエン中毒を例に挙げる。トルエンは肝臓で代謝され馬尿酸となる。馬尿酸は有機酸であるため、理論上は有機酸蓄積による AGMA をきたすはずである。しかし、馬尿酸は糸球体での濾過に

脚注 9.5a 0.5g/M  
→ 2g  
③ H  
12w 若  
(NAGMA)  
9.5a 0.5g/B  
(NAGMA)  
6 (NAGMA)

\*1  
ステージ 3: 推定糸球体濾過量 (eGFR) 30 ~ 59mL/min/1.73m<sup>2</sup>, ステージ 4: eGFR 15 ~ 29mL/min/1.73m<sup>2</sup>

\*2  
糖尿病性ケトアシドーシスでは、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の割合はアルコール性ほど高くないが尿ケトン陰性の報告<sup>21, 22)</sup> がある。



加えて、近位尿細管で分泌され馬尿酸イオン ( $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$ ) として尿細管腔内に入り、陽イオンとともに尿中排泄される。腎臓での  $\text{NH}_4^+$  産生で代償しきれないため、馬尿酸イオンとともに  $\text{Na}^+$  や  $\text{K}^+$  も尿中排泄される。 $\text{Na}^+$  を喪失すると間接的に  $\text{NaHCO}_3$  を喪失するため、結果的に NAGMA のパターンにもなる\*3。

トルエン中毒に関するコホート研究<sup>28)</sup>では、AG が  $16 \pm 6.9 \text{ mmol/L}$  とかなり幅があったと報告されている。

同様に有毒アルコールによる有機酸アシドーシスなどでも尿中に幾分かは排泄され、再吸収されず、NAGMA の所見もみられるため  $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  は 1 未満となることもある。腎臓での  $\text{NH}_4^+$  産生で代償できるか ( $\text{NH}_4^+$  の産生量の問題や十分に代償されるまでの時間の問題) どうかで、NAGMA が顕在化するか決まるため、必ずしも AGMA 単独のパターンにはならないことに注意すべきである。

ケト酸は近位尿細管で再吸収されるが、大量に排泄される場合は尿細管で再吸収しきれないため、ほかの有機酸アシドーシスと同様に NAGMA のパターンを合併することがしばしばある。

一方で、L-乳酸はほとんどが近位尿細管で再吸収され前述のプロトンの分布の関係で通常は AGMA+NAGMA のパターンは合併しない。

腎不全による代謝性アシドーシスは AGMA、NAGMA のどちらのパターンもきたすため  $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  は 1 未満になりやすい。

... へへへ

まとめると、 $\Delta \text{AG} / \Delta \text{HCO}_3^-$  は、AGMA にほかの酸塩基平衡異常が併発しているかの判断材料ではあるものの決まった基準値はない。L-乳酸アシドーシスでは 1 以上に、その他の原因では時に NAGMA のパターンも伴い 1 未満になるため、患者の病態により解釈が難しいことを知っておかなければならない。

## 冒頭の症例の解説

AG を算出すると  $28.5 \text{ mmol/L}$  であり、 $\Delta \text{AG}$  は  $18.5 \text{ mmol/L}$  である。内訳として、乳酸で  $12 \text{ mmol/L}$  の上昇は説明がつき、その他の AGMA で残りの  $6.5 \text{ mmol/L}$  分上昇している。AGMA に最も影響を与えているのは L-乳酸アシドーシスでよいが、ほかの原因について評価する必要がある。乳酸アシドーシスでは AG が上昇しないこともあるため、そのほかの AGMA の影響が予測以上に大きい可能性はある。

身体所見上、循環は保たれているため乳酸アシドーシスの原因は悪性腫瘍が疑われる (Type B)。Type A の可能性も考慮し細胞外液投与を行ったが、バイタルサインや乳酸値は変化がみられなかった。

食思不振があったため飢餓によるケトアシドーシスの可能性はあるが、尿ケトンは陰性であった。尿ケトンはアセト酢酸を測定しているため、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸優位のケトアシドーシス (糖尿病性ケトアシドーシスやアルコール性ケトアシドーシス) では尿ケトンが陰性になることもしばしば経験されるため、尿ケトン陰性だからといって否定できるものでもない。本症例では、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸を測定できる POCT も行い  $0.8 \text{ mmol/L}$  であったため、ケトンによる AG 上昇はせいぜい  $1 \text{ mmol/L}$  程度である。

Cr  $1.2 \text{ mg/dL}$  と腎障害があるため腎不全による酸蓄積も鑑別には挙がる。しかし私見では、この程度の腎障害では AGMA は起こりづらく、積極的には AGMA の原因として考えにくい。

アセトアミノフェンを長期間内服しているためピログルタミン酸アシドーシスの可能性がある。1 日内服量が  $2000 \text{ mg}$  でそれほど多くないが、ケトアシドーシスなど乳酸アシドーシス以外の AGMA が否定的であるため

ピログルタミン酸アシドーシスの存在が示唆された。

... へへへ

まとめると薬物過量内服や有毒アルコール摂取は本人が否定しているためそれらによる AGMA は否定的、腎不全やケトアシドーシスによる影響は小さいと考えた。本症例の AGMA の原因として最も影響を与えているものは乳酸アシドーシスであるが、病歴からはピログルタミン酸アシドーシスも合併している可能性が高いと判断した。

へへへ

文献 へへへ 12a 見出し MB 81 (20) H

- Emmett M. Approach to the patient with a negative anion gap. Am J Kidney Dis 2016; 67: 143-50. PMID: 26363848
- Krish P, Jhaveri KD. The case Hyperbicarbonatemia in a patient with Waldenström's macroglobulinemia. Pseudohyperbicarbonatemia due to paraproteinemia. Kidney Int 2012; 81: 603-5. PMID: 22373713
- Fenves AZ, Emmett M. Approach to patients with high anion gap metabolic acidosis: Core Curriculum 2021. Am J Kidney Dis 2021; 78: 590-600. PMID: 34400023
- Kraut JA, Mullins ME. Toxic alcohols. N Engl J Med 2018; 378: 270-80. PMID: 29342392
- Davidson DF. Excess osmolal gap in diabetic ketoacidosis explained. Clin Chem 1992; 38: 755-7. PMID: 1582030
- Schelling JR, Howard RL, Winter SD, L, et al. Increased osmolal gap in alcoholic ketoacidosis and lactic acidosis. Ann Intern Med 1990; 113: 580-2. PMID: 2400167
- Sklar AH, Linas SL. The osmolal gap in renal failure. Ann Intern Med 1983; 98: 481-2. PMID: 6838071
- Fijen JW, Kemperman H, Ververs FF, et al. False hyperlactatemia in ethylene glycol poisoning. Intensive Care Med 2006; 32: 626-7. PMID: 16501949
- Emmett M. Acetaminophen toxicity and 5-oxoproline (pyroglutamic acid): a tale of two cycles, one an ATP-depleting futile cycle and the other a useful cycle. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 191-200. PMID: 24235282
- Croal BL, Glen AC, Kelly CJ, et al. Transient 5-oxoprolinuria (pyroglutamic aciduria) with systemic acidosis in an adult receiving antibiotic therapy. Clin Chem 1998; 44: 336-40. PMID: 9474033
- Meister A. Vigabatrin and urinary 5-oxoproline. Lancet 1989; 2: 1216. PMID: 2572924
- Stewart GW. Pyroglutamate acidosis 2023. A review of 100 cases. Clin Med (Lond) 2024; 24: 100030. PMID: 38431210
- 宇賀田 圭, 田邊翔太. 乳酸の生理学: 乳酸値が高いと、なぜ悪いのか? INTENSIVIST 2022; 14: 385-99.
- Pohanka M. D-lactic acid as a metabolite: toxicology, diagnosis, and detection. Biomed Res Int 2020; 2020: 3419034. PMID: 32685468
- Bongaerts G, Tolboom J, Naber T, et al. D-lactic acidemia and aciduria in pediatric and adult patients with short bowel syndrome. Clin Chem 1995; 41: 107-10. PMID: 7813056
- Palmer BF, Clegg DJ. Salicylate toxicity. N Engl J Med 2020; 382: 2544-55. PMID: 32579814
- Gabow PA, Anderson RJ, Potts DE, et al. Acid-base disturbances in the salicylate-intoxicated adult. Arch Intern Med 1978; 138: 1481-4. PMID: 708168
- Mullins ME, Kraut JA. The role of the nephrologist in management of poisoning and intoxication: Core Curriculum 2022. Am J Kidney Dis 2022; 79: 877-89. PMID: 34895948
- Raphael KL, Zhang Y, Ying J, Greene T. Prevalence of and risk factors for reduced serum bicarbonate in chronic kidney disease. Nephrology (Carlton) 2014; 19: 648-54. PMID: 25066359
- Eustace JA, Astor B, Muntner PM, et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. Kidney Int 2004; 65: 1031-40. PMID: 14871424
- Lohano PD, Ibrahim M, Raza SJ, et al. Comparing finger-stick Beta-hydroxybutyrate with dipstick urine tests in the detection of ketone bodies in the diagnosis of children with diabetic ketoacidosis. J Coll Physicians Surg Pak 2022; 32: 483-6. PMID: 35330522
- Kuru B, Sever M, Aksay E, et al. Comparing finger-stick  $\beta$ -hydroxybutyrate with dipstick urine tests in the detection of ketone bodies. Turk J Emerg Med 2016; 14: 47-52. PMID: 27331169
- Rastegar A. Use of the DeltaAG/DeltaHCO3- ratio in the diagnosis of mixed acid-base disorders. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2429-31. PMID: 17656477
- Adrogué HJ, Wilson H, Boyd AE 3rd, et al. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 1982; 307: 1603-10. PMID: 6815530
- Paulson WD, Gadallah MF. Diagnosis of mixed acid-base disorders in diabetic ketoacidosis. Am J Med Sci 1993; 306: 295-300. PMID: 8238083
- Rudkin SE, Grogan TR, Treger RM. The  $\Delta$  anion Gap/  $\Delta$  bicarbonate ratio in early lactic acidosis: time for another delta? Kidney360 2020; 2: 20-25. PMID: 35368826
- Iberti TJ, Leibowitz AB, Papadakis PJ, et al. Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in critically ill patients. Crit Care Med 1990; 18: 275-7. PMID: 2302951
- Camara-Lemarroy CR, Rodríguez-Gutiérrez R, Monreal-Robles R, et al. Acute toluene intoxication-clinical presentation, management and prognosis: a prospective observational study. BMC Emerg Med 2015; 15: 19. PMID: 26282250

127

利益相反 (COI): ■ ■ へへへ 13a 見出し MB 81 (20) H